Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétimicine, amikacine

Diaporama réalisé par le comité des référentiels de la SPILF en Juin 2013 à partir de la mise au point de mars 2011 (Afssaps, SPILF, GPIP)

Avertissement

- Les indications, les posologies et les modalités d'administration recommandées dans ce diaporama sont issues des données les plus récentes
- En conséquence, il peut exister des divergences avec les libellés de l'AMM qui reposent sur des données plus anciennes

Plan

- Utilisation pratique
- Argumentaire
- Les commentaires du groupe
  - Ces points sont signalés par le logo 

Indications limitées



- Dans la majorité des cas
  - En début de traitement, quand l'inoculum est potentiellement élevé et qu'il existe des incertitudes sur l'efficacité du traitement
  - Pour une durée ≤ 5 jours, en raison de leur rapport bénéfice /sécurité d'emploi (activité bactéricidie/toxicité corrélée à la durée sur traitement)

Principes généraux



- En association dans la grande majorité des cas

En début traitement (inoculum potentiellement élevé, incertitude sur l'efficacité du traitement)

Pour une durée < 5 jours : balance efficacité/toxicité

Arrêt dès 48-72h dans la majorité des cas

- Monothérapie : utilisation rare, essentiellement certaines infections urinaires en cas d'allergie aux β-lactamines ou de résistance aux C3G

Mode d'administration

Dose unique journalière (IV 30 minutes)

Posologie variable en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain et du pathogène identifié ou suspecté

Gentamicine, tobramycine, netilmicine

De 3-5 mg/kg/j à 7-8 mg/kg/j

C

Amikacine

De 15-20 mg/kg/j à 25-30 mg/kg/j

Quand doser les aminosides ?

Durée ≤ 3 jours

- Aucun dosage sauf
- Clairance créatinine < 30 ml/min: résiduelle
- Patient grave: 1er pic

Durée > 5 jours

- Résiduelle après 48h puis deux fois/semaine



Pic (Cmax)=Efficacité

- A réaliser 30 minutes après la fin de la perfusion
- Permet d'adapter la dose unitaire

Résiduelle (Cmin)=Tolérance

- A réaliser à 24h, avant l'injection suivante si fonction rénale normale
- Permet d'adapter l'intervalle entre deux injections

Objectifs de concentration



- Si probabiliste : pathogènes et CMI inconnus

	Pic (mg/L)	Résiduelle (mg/L)
Genta, Tobra, Netil	30-40	< 0.5
Amikacine	60-80	< 2.5

- Si CMI connue ➔ objectif : Pic ≥ 8-10 x CMI

CMI: Concentration minimale inhibitrice

Posologie et insuffisance rénale



- Les objectifs Pk/Pd restent les mêmes

  La dose unitaire est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale, quel que soit le degré d'insuffisance rénale

- Si plusieurs injections:
  - dosages de résiduelle pour ajuster les intervalles entre les injections
  - Surveillance fonctions auditives +++ (Audiogramme)

Posologie et insuffisance rénale



HD intermittente ou DP

- Traditionnellement injection en fin de dialyse
- Alternative : injection et réinjections (en fonction de la résiduelle) 2 à 4 h avant la séance (permet pour un même pic de diminuer l'exposition et donc le risque d'accumulation)



EER continue

- Techniques, générateurs, membranes très variables
  Réinjections quand résiduelle < seuil de toxicité

Autres adaptations posologiques



- Patients > 75 ans
  - Pas de schéma posologique particulier
- Obésité
  - Posologie à calculer sur la masse maigre
  - Poids corrigé = poids idéal + 0,43 x surcharge pondérale
  - Hydrosolubles et peu liposolubles ➔ Vd rapporté au poids est ➘

Particularités pédiatriques



- Les posologies (en mg/kg) chez le nourrisson et l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte et la dose unique reste la règle
- Pour les nouveaux-nés et les prématurés, les paramètres pharmacocinétiques varient en fonction de l'âge gestationnel, d'où des adaptations de posologie et de rythme d'administration (Annexe I de la recommandation)
- Mucoviscidose : variations +++ des paramètres pharmacocinétiques et CMI (*P. aeruginosa*) généralement élevées ➔ utilisation de posologies unitaires supérieures

  tobramycine 10 à 12 mg/kg

  amikacine 30 à 35 mg/kg

Particularités pédiatriques

- Attention à la dilution et à la quantité administrée: toute erreur minime, peut avoir un retentissement majeur sur les concentrations sériques et leur interprétation

- Rincer la tubulure après chaque administration, pour diminuer le risque de sous-dosage

- Les toxicités rénale et auditive sont rares

Argumentaire

SOCIETE DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANCAISE
Spilf

Pharmacocinétique

- Très polarisées, très hydrosolubles
- Liaison protéique de l'ordre de 20 %
- Vd faible : 0,3 à 0,5 l/kg

  (Augmenté si sepsis sévère, choc septique)
- Diffusion médiocre dans de nombreux tissus

  (SNC, sécrétions bronchiques, humeur aqueuse)
- Pas de métabolisme hépatique ni de sécrétion biliaire
- Elimination rénale par filtration glomérulaire

  Clairance corrélée à celle de la créatinine

  $T_{1/2ß}$ = 2 h

Pharmacodynamie

- Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous unité 30S du ribosome
- Activité diminuée en anaérobiose, par un pH acide et par la présence de polynucléaires et de débris cellulaires (pus +++)
- Gardent une activité bactéricide sur les bactéries quiescentes

Break-points (EUCAST)

(Concentrations critiques) - Avril 2010

Gentamicine/netilmicine/tobramycine

Staphylocoques

S si CMI ≤ 1 mg/l	R si CMI > 1 mg/l

Entérobactéries

S si CMI < 2 mg/l	R si CMI > 4 mg/l

P. aeruginosa, A. baumannii

S si CMI < 2 mg/l	R si CMI > 4 mg/l

Amikacine

S si CMI ≤ 4 mg/l	R si CMI > 8 mg/l

Pharmacodynamie

- Mécanismes de résistances acquises très variés propres à chaque molécule

- Cocci à Gram positif
  - gentamicine et nétilmicine sont les plus actives
  - entérocoques et streptocoques : résistance naturelle de bas niveau

Pharmacodynamie



- Entérobactéries
  - activité comparable des 4 molécules
  - BSLSE : 40 % des souches sensible à la gentamicine
    60 % à l'amikacine
  - souches EBLSE sensibles : gentamicine 40 %
    amikacine 70 %
  - *Providentia* spp : amikacine seul active
  - *Serratia marcescens :* activité diminuée de la tobramycine
- *Pseudomonas aeruginosa* : tobramycine la plus active et pourcentage de résistance le plus bas
- *Acinetobacter baumannii* : amikacine et tobramycine les plus actives
- *Stenotrophomanas maltophilia* et *Burkholderia cepacia* : naturellement résistants aux aminosides

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

- Bactéricidie concentration-dépendante
- Effet thérapeutique maximal si pic/CMI ≥ 8 à 10
- Absence d'effet inoculum
- Effet post-antibiotique (EPA) prolongé
- Phénomène de résistance adaptative après la 1ère dose (réduction vitesse de bactéricidie et EPA)
- Risque de sélection de mutants-R si pic/CMI < 8

Dose unique journalière

Rationnel

- Optimisation Pk/Pd
- Gradient tissulaire favorisant les passages tissulaires
- Toxicité comparable voire inférieure (saturation du transporteur des aminosides)
- Diminution du risque d’émergence de résistance

Facteurs de risque de toxicité



- **Contre-indication:** Cirrhose grade B ou C de Child-Pugh
- Age > 75 ans
- Néphropathie préexistante ou concomitante
- Déshydratation, hypoalbuminémie, hypovolémie, états de choc ou insuffisance ventriculaire gauche
- Association avec un traitement diurétique
- Associations avec drogues :
  - néphrotoxiques: IEC, AINS, vancomycine, amphotéricine B, colimycine, ciclosporine, les produits de contraste iodés…
  - ototoxiques: vancomycine, furosémide, cisplatine…

Toxicité

Toxicité auditive (souvent irréversible) et rénale

Toxicité corrélée à la durée traitement (> 5-7 jours)

- Rénale

  Toxicité liée à la C_{min}

  Toxicité indépendante de la C_{max}

- Auditive et vestibulaire

  Pas de preuve d'une corrélation à la C_{max}

Commentaires du groupe, réunion du 27/06/2013

- Seule l'utilisation de doses importantes permet d'atteindre les objectifs thérapeutiques pour les pathogènes à CMI élevée.

  En conséquences elles sont à privilégier pour le traitement probabiliste

- En cas de résiduelle élevée, il faut retarder l'injection suivante et effectuer un nouveau contrôle

- Le groupe recommande l'injection 2-4h avant la dialyse